THE RECOVERY KERNEL

Σειρά Αναφορών Νευροεπιστήμης.

ΔFosB

ΤΟ ΜΟΛΕΚΟΥΛΟ ΤΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ.

Μηχανισμός, Γενετική, Εξετάσεις και ο Χρόνος Απομάκρυνσης — Δεύτερη Έκδοση.

⚠ ΠΟΡΟΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΒΛΑΠΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ – ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΕΤΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ Ή ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ.

Σε περίπτωση κρίσης, καλέστε το 112 ή στείλτε μήνυμα στο 10306.

Μια σημείωση πριν ξεκινήσετε.

Αυτή είναι η δεύτερη έκδοση αυτού του οδηγού, εμπλουτισμένη με έναν πιο ακριβή μοριακό μηχανισμό, την πραγματική πειραματική γενετική πίσω από τη σταθερότητα του ΔFosB (σε αντίθεση με τη γενετική ανάλυση που προσφέρουν οι εμπορικές εταιρείες και που οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να κάνουν), ένα τμήμα σχετικά με το τι μπορούν και τι δεν μπορούν να σας πουν σήμερα οι εξετάσεις DNA και επιγενετικής, και δύο ερωτήσεις που προκύπτουν συνεχώς στις κοινότητες ανάκαμψης: γιατί η χρήση πολλών ουσιών φαίνεται να καθιστά την επιστροφή στην κανονική κατάσταση πολύ πιο δύσκολη και γιατί η υποτροπή μετά από μια σκόπιμη διακοπή συχνά επιστρέφει με πλήρη ένταση σχεδόν αμέσως.

Οι ίδιοι βασικοί κανόνες ισχύουν όπως και στην πρώτη έκδοση: Το ΔFosB δεν έχει μετρηθεί ποτέ απευθείας σε έναν ζωντανό ανθρώπινο εγκέφαλο. Όλα όσα γνωρίζουμε σχετικά με τη συσσώρευση και την αποδόμησή του προέρχονται από μελέτες σε τρωκτικά, πειράματα γενετικής τροποποίησης με ιομεταφορά και από λίγες μελέτες ανθρώπινου ιστού μετά θάνατον. Οι χρονικές στιγμές που αναφέρονται εδώ για τον άνθρωπο είναι εκτιμήσεις και σημειώνονται ως τέτοιες. Όταν αυτή η έκδοση είναι πιο σίγουρη από την προηγούμενη, αυτό οφείλεται στο ότι η υποκείμενη επιστήμη είναι πιο συγκεκριμένη, όχι στο ότι η αβεβαιότητα έχει εξαφανιστεί.

Κλειδί αποδείξεων.

Τα ίδια επίπεδα αποδεικτικών στοιχείων που χρησιμοποιούνται σε όλο το εγχειρίδιο του Recovery Kernel ισχύουν και εδώ:

- ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΟ — ισχυτικές, επαναλαμβανόμενες και ομόφωνες αποδείξεις (συνήθως συναίνεση από πειραματικά μοντέλα για το ΔFosB συγκεκριμένα· η ανθρώπινη συναίνεση αναφέρεται όπου σημειώνεται).
- ΠΙΘΑΝΟ — συνεπή δεδομένα μηχανιστικής ή παρατηρησιακής φύσης που δείχνουν την ίδια κατεύθυνση.
- ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ – πιθανό, σε πρώιμο στάδιο, όχι ακόμη ομόφωνο.
- ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΧΡΗΣΤΗ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ — ένα μοτίβο που χρησιμοποιείται στη σύνθεση αυτού του πλαισίου· αντιμετωπίστε το ως υπόθεση, όχι ως γεγονός.
- ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ/ΑΝΤΙΘΕΤΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ — υπάρχουν έντονες διαφωνίες στη βιβλιογραφία.
- ΜΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΟ — συμπεριλαμβάνεται επειδή οι άνθρωποι ρωτούν, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη πραγματικά επιστημονικά δεδομένα που να το υποστηρίζουν.

1. Τι ακριβώς είναι το ΔFosB – ο μηχανισμός, λεπτομερώς.

[ΕΓΓΥΗΜΕΝΟ] (μοντέλα ζώων· αυτή η συγκεκριμένη οδός είναι καλά μελετημένη στη βιβλιογραφία της νευροεπιστήμης της εθισμού που σχετίζεται με την ομάδα του Eric Nestler).

Το ΔFosB είναι μια συντομευμένη παραλλαγή μεταγραφής του γονιδίου FOSB και λειτουργεί ως παράγοντας μεταγραφής — μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί ή απενεργοποιεί άλλα γονίδια — και είναι συγκεντρωμένο στον πυρήνα του ντοπαμινεργικού συστήματος, το δορσάλ στρίατο και την αμυγδαλή. Ο λόγος για τον οποίο συσσωρεύεται αντί να επαναρυθμίζεται μετά από κάθε έκθεση οφείλεται σε δύο διαδοχικές βιοχημικές αντιδράσεις:

- Το splicing αφαιρεί την έξοδο. Υπό επαναλαμβανόμενη διέγερση, μια αλυσίδα σηματοδότησης (που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του υποδοχέα ντοπαμίνης D1, τη διαδρομή Activin/ALK4 και ένα σύμπλεγμα πρωτεϊνών SMAD3-PCBP1) προκαλεί το splicing του προ-mRNA FOSB να γίνει διαφορετικά από ότι συνήθως. Η επακόλουθη πρωτεΐνη ΔFosB στερείται της C-τερματικής περιοχής που η πρωτεΐνη FosB πλήρους μήκους χρησιμοποιεί για να σηματοδοτήσει τον ταχύ εξοπλισμό της για καταστροφή από το σύστημα ubiquitin-proteasome. Χωρίς αυτήν την περιοχή, η πρωτεΐνη ΔFosB διαρκεί περισσότερο από την πρωτεΐνη μητρική της — αλλά παραμένει σε μέτριους βαθμούς ευάλωτη στην αποδόμηση σε αυτό το στάδιο.
- Η φωσφορυλίωση "κλείνει την πόρτα". Η Casein Kinase 2 (CK2), ένα ένζυμο που είναι συνεχώς ενεργό στα νευρώνια, προσθέτει μια ομάδα φωσφόρου σε ένα συγκεκριμένο αμινοξύ — τη σερίνη 27 — κοντά στην αρχή της πρωτεΐνης ΔFosB. Αυτό αλλάζει το σχήμα της πρωτεΐνης αρκετά ώστε να την προστατεύει από όλες τις υπόλοιπες οδούς που διαφορετικά θα την κατέστρεφαν. Αυτή η φωσφορυλιωμένη μορφή είναι το σταθερό ισότυπο 35–37 kDa που συσσωρεύεται με επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ουσίες και παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα ακόμη και μετά από μια μόνο έκθεση, η οποία θα είχε διαφορετικά απομακρύνει την ουσία.

Ο παρακάτω πίνακας ισομορφών περιγράφει πρακτικά τη διαφορά που αυτό δημιουργεί.

Ισομορφή.	Περίπου μάζα.	Τι το κάνει έτσι.	Διαδρομή αποδόμησης.	Επιμονή.
Πλήρες FosB.	~50 kDa	Διατηρεί και τις δύο περιοχές αποικοδόμησης στην C-τελική άκρη.	Άμεση στόχευση των C-τερματικών πεπτιδίων υποβάθμισης (degrons) από την ομπιτιλίνη-πρωτεασώμα.	Προσωρινό - ώρες.
Μη φωσφορυλιωμένο ΔFosB.	~33 kDa	Η εναλλακτική αποκοπή στο όριο εξονίου-4/ιντονίου-4 αφαιρεί τις C-τερματικές ακολουθίες αποδόμησης, αλλά η Ser27 παραμένει εκτεθειμένη.	Πρωτεασωματική αποδόμηση μέσω της εκτεθειμένης N-τερματικής περιοχής.	Μέτρια - από μερικές ώρες έως περίπου μία ημέρα.
Φωσφορυλιωμένο ("σταθερό") ΔFosB.	~35–37 kDa	Η κινασική κασείνη 2 (CK2) φωσφορυλιώνει τη σερίνη 27, αλλάζοντας το σχήμα της πρωτεΐνης σε τέτοιο βαθμό ώστε να μπλοκάρει τις υπόλοιπες οδούς αποικοδόμησης.	Ανθεκτικό στην απομάκρυνση μέσω της πρωτεασώματος ενώ είναι φωσφορυλιωμένο.	Επιμένουσα — συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια εβδομάδων επαναλαμβανόμενης έκθεσης και ανιχνεύεται για εβδομάδες έως περίπου δύο μήνες μετά τη διακοπή της έκθεσης σε

Ισομορφή.	Περίπου μάζα.	Τι το κάνει έτσι.	Διαδρομή αποδόμησης.	Επιμονή.
				μελέτες σε τρωκτικά.

Το συμπέρασμα: Το ΔFosB δεν συσσωρεύεται επειδή παράγεται συνεχώς περισσότερη ποσότητα – η μεταγραφή mRNA μειώνεται αρκετά γρήγορα μόλις σταματήσει η έκθεση στο φάρμακο. Συσσωρεύεται επειδή, αφού φωσφορυλιωθεί, σταματά να απομακρύνεται με τον κανονικό ρυθμό. Η ανάρρωση, σε μοριακό επίπεδο, είναι σε μεγάλο βαθμό μια διαδικασία αναμονής για μια πρωτεΐνη που έχει ειδικά σχεδιαστεί για να αντιστέκεται στην ταχεία απομάκρυνσή της.

2. Επαγωγή του DFosB σε όλη τη λίστα ουσιών του Recovery Kernel.

"Η σχετική επαγωγή" αξιολογεί την ισχύ της ντοπαμινεργικής δράσης, την ταχύτητα έναρξης δράσης και τη συχνότητα επαναλαμβανόμενης χορήγησης - τις τρεις μεταβλητές με τις οποίες η ζωική έρευνα συνδέει σταθερά την ποσότητα της συσσώρευσης του ΔFosB.

Ουσία / Συμπεριφορά	Ο κύριος μηχανισμός που επηρεάζει το ΔFosB.	Σχετική επαγωγή.	Αποδεικτικά στοιχεία.
Αλκοόλ.	Επαναλαμβανόμενες αυξήσεις GABA/γλουταμικού και ντοπαμίνης λόγω χρήσης με επαναλαμβανόμενα επεισόδια.	Μεσαία έως υψηλή (εξαρτάται από τη δόση/τον τρόπο χρήσης).	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
Κοκαΐνη.	Άμεση φαρμακευτική μπλοκαρίσματος των υποδοχέων; μεγάλες και γρήγορες αυξήσεις ντοπαμίνης.	Υψηλό.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
Κοκαΐνη.	Ίδια μηχανισμός δράσης με την κοκαΐνη, με ταχεία απορρόφηση μέσω εισπνοής (περίπου 8 δευτερόλεπτα).	Πολύ υψηλή — η ταχύτερη έναρξη δράσης οδηγεί στην ταχύτερη επαγωγή.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
Μεθαμφεταμίνη.	DAT/NET αναστροφή — απελευθέρωση ντοπαμίνης, όχι απλώς αναστολή επαναπρόσληψης.	Πολύ υψηλό.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
MDMA	Μεγάλη απελευθέρωση σεροτονίνης + μέτρια απελευθέρωση ντοπαμίνης.	Ήπια (η νευροτοξικότητα που σχετίζεται με τη σεροτονίνη περιορίζει τη συχνότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων).	ΠΙΘΑΝΟ
Νικοτίνη.	Απορρύθμιση των νικοτινικών υποδοχέων που οδηγεί σε συχνή επαναλαμβανόμενη χορήγηση (10–20 φορές την ημέρα).	Υψηλή συχνότητα αντισταθμίζει τη χαμηλή αποτελεσματικ	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)

Ουσία / Συμπεριφορά	Ο κύριος μηχανισμός που επηρεάζει το ΔFosB.	Σχετική επαγωγή.	Αποδεικτικά στοιχεία.
		ότητα ανά δόση.	
Ηρωίνη / οπιοειδή που χορηγούνται με συνταγή.	Ενεργοποίηση των υποδοχέων μ-οπιοειδών, η οποία αποδυναμώνει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του VTA.	Μέτριο προς υψηλό.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
Φαιντανύλη.	Ίδια οδός με την ηρωίνη, πολύ μεγαλύτερη ισχύς και ταχύτερη έναρξη δράσης.	Υψηλό.	ΠΙΘΑΝΟ
Βενζοδιαζεπίνες.	Ενίσχυση των υποδοχέων GABA-A. Έμμεση απορρύθμιση της ντοπαμίνης.	Χαμηλό–Μέτριο	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
Κάνναβη (THC)	Ενεργοποίηση των υποδοχέων CB1, η οποία αποσυνδέει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του VTA.	Χαμηλό–Μέτριο	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
Κεταμίνη.	Ανταγωνισμός των υποδοχέων NMDA. Δοπαμινεργικές επιδράσεις λιγότερο άμεσες από τις διεγερτικές.	Χαμηλό–Μέτριο	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
GHB	Ενεργοποίηση των υποδοχέων GABA-B. Οι επιδράσεις της ντοπαμίνης είναι έμμεσες και διφασικές.	Χαμηλό–Μέτριο	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
Kratom.	Μικτή μερική αγωνιστική δράση στους υποδοχείς μ-οπιοειδών σε υψηλότερες δόσεις.	Χαμηλή έως μέτρια (εξαρτάται από τη δόση).	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
Mephedrone (4-MMC)	Συνδυασμένος υποδοχέας/απελευθερωτής για DAT, NET και SERT, με δράση παρόμοια με την κοκαΐνη, αλλά με μικρότερη διάρκεια.	Υψηλή - η σύντομη ημιζωή οδηγεί σε συχνές επαναλήψεις της δόσης.	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
Μεθεδρόνη (bk-PMMA / 4-MeO-μεθακαθινόνη)	Δομικά παρόμοιο με τη μεφεδρόνη. Ισχυρός εκλυτής επιλεκτικός για τον SERT με ασθενέστερη δραστηριότητα στον DAT.	Μέτρια έως υψηλή ένταση – λιγότερη ντοπαμινεργική δράση από την μεφεδρόνη, αλλά η συχνότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων είναι παρόμοια.	ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΧΡΗΣΤΗ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ — συμπερασματικά, με βάση την κατηγορία των κατινονών, χωρίς ειδική μελέτη.
Τυχερά παιχνίδια / παιχνίδια / άλλες συμπεριφορικές συμπεριφορές.	Το ίδιο σύστημα επιβράβευσης, το οποίο ενεργοποιείται από ενισχύσεις μεταβλητής αναλογίας, αντί από ένα μόριο.	Μέτρια έως υψηλή συχνότητα αλληλεπίδρασης.	ΕΔΑΦΙΩΜΕΝΟ (ζώα, παραδείγματα φυσικής επιβράβευσης)
Υπερ-γευστικά	Η διαλείπουσα υπερκατανάλωση	Moderate	ΠΙΘΑΝΟ

Ουσία / Συμπεριφορά	Ο κύριος μηχανισμός που επηρεάζει το ΔFosB.	Σχετική επαγωγή.	Αποδεικτικά στοιχεία.
τρόφιμα / ζάχαρη.	τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη/λιπαρά εμφανίζει το ίδιο μοτίβο αλλαγών στο ΔFosB στον ακουμπένς, όπως οι μελέτες για τα ναρκωτικά.		

Η μεθεδρόνη δεν έχει αποτελέσει ποτέ αντικείμενο μιας ειδικής μελέτης ΔFosB. Η καταχώρησή της βασίζεται στην κατηγορία των κατινονών, και όχι σε άμερα στοιχεία.

3. Χρονοδιαγράμματα Εγκρίσεων — Τι Δείχνουν Στην Πραγματικότητα Τα Δεδομένα.

Δεν έχει ποτέ μετρηθεί απευθείας ο χρόνος που απαιτείται για την αλλαγή της ΔFosB σε έναν ζωντανό άνθρωπο. Κάθε διάρκεια που αναφέρεται παρακάτω προέρχεται από ιστό εγκεφάλου ζώων ή από έναν μικρό αριθμό μελετών σε νεκρούς ανθρώπους. Θεωρήστε αυτά τα δεδομένα ως έναν χάρτη της υποκείμενης βιολογίας, και όχι ως ένα προσωπικό χρονοδιάγραμμα.

Φάση.	Τι συμβαίνει σε μοριακό επίπεδο;	Περίπου διάρκεια	Αποδεικτικά στοιχεία.
Οξεία αύξηση.	Το μη-φωσφορυλιωμένο ΔFosB εμφανίζεται μετά από μία μόνο έκθεση και είναι βραχύβιο, απομακρύνεται σε μεγάλο βαθμό.	Λίγες ώρες έως περίπου μία ημέρα.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
Σταθεροποίηση.	Η επαναλαμβανόμενη έκθεση παράγει ΔFosB, το οποίο φωσφορυλιώνεται από το CK2, δεν περιέχει degron και αντιστέκεται στην πρωτεασική αποδόμηση, επιμένοντας.	Αναπτύσσεται σε ημέρες-εβδομάδες επαναλαμβανόμενης χρήσης.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο)
Μέγιστη συσσώρευση.	Η συνεχής και επαναλαμβανόμενη έκθεση αυξάνει σταθερά το αποθεματικό πιο γρήγορα από ό,τι αυτό μειώνεται.	Περίπου 2-4 εβδομάδες συνεχούς και επαναλαμβανόμενης χρήσης· η διάρκεια εξαρτάται από τη δόση/συχνότητα.	ΠΙΘΑΝΟ (εξαρτάται από το ζώο και τη δόση).
Διακοπή της λειτουργίας του mRNA μετά από την τελευταία χρήση.	Οι νέες μεταγραφές FOSB μειώνονται περίπου εντός μιας ημέρας από τη διακοπή — δεν παράγεται νέα πρωτεΐνη.	~24–48 ώρες	ΠΙΘΑΝΟ (ζώο)
Μείωση πρωτεϊνών.	Η προϋπάρχουσα σταθερή πρωτεΐνη ΔFosB αποικοδομείται αργά στον πυρήνα του εντέρου και στο ραβδωτό μυϊκό ιστό, παρά τη διακοπή της μεταγραφής.	Εβδομάδες έως περίπου δύο μήνες σε μελέτες σε τρωκτικά. Ανιχνεύεται σε ανθρώπινους ιστούς μετά θάνατον, λίγες ημέρες μετά το	ΠΙΘΑΝΟ (ζώο + περιορισμένη μεταθανάτια εξέταση σε ανθρώπους)

Φάση.	Τι συμβαίνει σε μοριακό επίπεδο;	Περίπου διάρκεια	Αποδεικτικά στοιχεία.
		θάνατο, γεγονός που υποδηλώνει πραγματική δομική σταθερότητα.	
Δομική / χρωματινική σταθερότητα.	Οι αλλαγές στην πυκνότητα των δενδριτικών αιχμών και η αναδιαμόρφωση του χρωματίνιου (βλ. Ενότητα 4) διαρκούν περισσότερο από τη διάρκεια ζωής της ίδιας της πρωτεΐνης.	Μπορεί να επεκτείνει τους μήνες πέρα από τη μετρήσιμη αλλαγή στο ΔFosB σε ζωικά μοντέλα.	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.

Η πρακτική παρατήρηση: η μεγαλύτερη μείωση στην πρωτεΐνη ΔFosB συμβαίνει πιθανότατα τις πρώτες εβδομάδες μετά τη διακοπή της χρήσης μιας ουσίας. Όμως — και αυτό είναι το σημείο που παραλείπουν οι περισσότερες εξηγήσεις — η απομάκρυνση της πρωτεΐνης δεν είναι το ίδιο με την επαναφορά του νευρωνικού κυκλώματος στην αρχική του κατάσταση. Αυτή η διάκριση είναι το θέμα της επόμενης ενότητας και είναι πιο σημαντική από οτιδήποτε άλλο σε αυτόν τον οδηγό.

4. Χρωματίνη που διαρκεί περισσότερο από την πρωτεΐνη.

[ΕΓΓΥΗΜΕΝΟ] (ζωικά μοντέλα)

Ενώ είναι ενεργό, το ΔFosB δεν παραμένει απλώς στον πυρήνα – προσελκύει μηχανισμούς αναδιαμόρφωσης του χρωματίνιου σε συγκεκριμένα γονίδια, και αυτοί οι μηχανισμοί αφήνουν σημάδια που διαρκούν περισσότερο από τη διάρκεια ζωής του ίδιου του ΔFosB.

- Στα γονίδια που καταστέλλει, όπως το c-fos, το ΔFosB συνδέεται σε θέσεις AP-1 στον προωθητή και προσκαλεί την Ιστονο-ακετυλαση 1 (HDAC1). Η HDAC1 αφαιρεί τις ακετυλικές ομάδες από τις κοντινές ουρές ιστονών (H3K9), συμπυκνώνοντας αυτό το τμήμα του DNA σε ετεροχρωματίνη. Το γονίδιο γίνεται πιο δύσκολο να ενεργοποιηθεί – μια αποδιάπλαση που επιμένει ακόμη και μετά την απομάκρυνση της πρωτεΐνης ΔFosB.
- Στα γονίδια, ενεργοποιεί - συμπεριλαμβανομένων των CDK5, της υπομονάδας δέκτη AMPA GluA2 (GRIA2) και του ARC - το ΔFosB στρατολογεί το BRG1, την βασική κινητήρια υπομονάδα του συμπλέγματος αναδιαμόρφωσης χρωματίνης SWI/SNF. Το BRG1 ανοίγει τη χρωματίνη σε αυτά τα σημεία, και το αποτέλεσμα που προκύπτει περιλαμβάνει μετρήσιμη αύξηση της πυκνότητας των δενδριτικών ακανθώσεων στα νευρώνες του κυκλώματος επιβράβευσης που εμπλέκονται.

Αυτή είναι η μηχανιστική εξήγηση για κάτι που οι άνθρωποι στην αποκατάσταση ήδη γνωρίζουν εμπειρικά: η συνήθεια δεν "τελειώνει" απλώς επειδή η έντονη επιθυμία έχει υποχωρήσει και η πρωτεΐνη που την προκαλεί έχει, θεωρητικά, αποδομηθεί. Το νευρωνικό κύκλωμα έχει αναδιαμορφωθεί φυσικά — περισσότερες συνάψεις, διαφορετική έκφραση υποδοχέων, ένα διαφορετικό χρωματικό τοπίο σε συγκεκριμένα γονίδια — και αυτή η αναδιαμόρφωση είναι το πιο αργό, μακροχρόνιο μέρος της "επιστροφής στην αρχική κατάσταση". Αυτή είναι επίσης η άμεση εξήγηση για τα τμήματα 8 και 10 που αναφέρονται παρακάτω.

5. Σταθεροποιητές — Τι παραμένει σταθερό έναντι του τι παρουσιάζει απότομες αυξήσεις.

Όλα τα στοιχεία στην Ενότητα 2 προάγουν τη συσσώρευση του ΔFosB μέσω της παλμικής σηματοδότησης – μιας απότομης αύξησης και μείωσης στην ενεργοποίηση του υποδοχέα, που επαναλαμβάνεται. Τα "σταθεροποιητικά", με την έννοια που χρησιμοποιείται εδώ, είναι τα φάρμακα και οι θρεπτικές συνιστώσες που είτε αποφεύγουν αυτό το μοτίβο αιχμής-κορυφής από σχεδιασμό, είτε υποστηρίζουν το περιβάλλον βιοχημικό χωρίς να επηρεάζουν άμεσα τη διαδρομή επαγωγής. Καμία από τις δύο κατηγορίες δεν αντιστρέφει την υπάρχουσα συσσώρευση ΔFosB – τίποτα σε αυτόν τον οδηγό το κάνει πιο γρήγορα από τον χρόνο. Αυτό που μπορούν ρεαλιστικά να κάνουν είναι να αποφεύγουν την επιπλέον συσσώρευση, ή να αποτρέπουν τα παρακείμενα συστήματα (σύνθεση ντοπαμίνης/GABA, λειτουργία ενζύμων που εξαρτώνται από τη μεθυλίωση) από το να αποτελούν επιπλέον πηγή πίεσης κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης.

Φαρμακευτικές αγωγές για ψυχικές διαταραχές — Τι αλληλεπιδρά με τη διαδρομή ΔFosB και τι όχι.

Ορισμένα ψυχιατρικά φάρμακα μοιράζονται κυριολεκτικά μηχανισμούς δράσης με ουσίες που αναφέρονται στον πίνακα της Ενότητας 2, και η ειλικρινής απάντηση είναι ένα φάσμα, και όχι ένα απλό ναι ή όχι.

Κατηγορία φαρμάκων.	Ίδια Μηχανισμός Όπως	ΔFosB Σημασία.	Αποδεικτικά στοιχεία.
Αντιψυχωσικά (ειδικά οι αντιψυχωσικοί πρώτης γενιάς που μπλοκάρουν τους υποδοχείς D2, π.χ. η αλοπεριδόλη).	Δεν είναι ουσία της κατηγορίας 2, αλλά η χρόνια φαρμακευτική μπλοκέ της υποδοχέων D2 προκαλεί τις δικές της προσαρμογές στο ραβδωτό σώμα.	Η χρόνια θεραπεία προκαλεί σταθερά, πολύπλοκα AP-1, παρόμοια με τα ΔFosB, στον ραβδωτό μυ (striatum) σε μελέτες σε τρωκτικά – μηχανιστικά συνδεδεμένα με την ανάπτυξη της ταχυκαρδίας (tardive dyskinesia), μιας ξεχωριστής αλλά σχετικής μακροπρόθεσμης προσαρμογής.	ΠΙΘΑΝΟ (ζώο)
Φαρμακευτικές ουσίες διεγερτικές (μεθυλφαινιδάτη, άλατα αμφεταμίνης).	Ίδιο μηχανισμό δράσης DAT/NET με τη παράνομη μεθαμφεταμίνη (Ενότητα 2).	Μηχανιστικά πιθανός επαγωγέας – αλλά η θεραπευτική δοσολογία (σταθερή, συχνά με παρατεταμένη απελευθέρωση, μία φορά την ημέρα) αποφεύγει τις απότομες παλμικές αυξήσεις που φαίνεται να οδηγούν ισχυρότερα την επαγωγή. Ο πραγματικός κίνδυνος είναι πιθανώς πολύ χαμηλότερος από τη χρήση σε παράνομες συνθήκες, αλλά όχι μηδενικός.	ΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΟΣ - κοινός μηχανισμός, ο βαθμός αβεβαιότητας είναι άγνωστος.
Θεραπεία με οπιοειδή αγωνιστές (μεθαδόνη, βουπρενορφίνη).	Ίδιοι υποδοχείς μ-ωπιοειδών με την ηρωίνη (Ενότητα 2).	Αυτό είναι η κυριολεκτική κλινική σημασία του "σταθεροποιητή": ο μεγάλος χρόνος ημιζωής και η σταθερή δοσολογία έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να αποφεύγεται η διακύμανση μεταξύ υψηλών και χαμηλών επιπέδων που θεωρείται ότι προκαλεί έντονη επίδραση. Αυτός είναι ένας σημαντικός λόγος για τον οποίο η οξυκοδονίνη (OAT) είναι μια αναγνωρισμένη, τεκμηριωμένη στρατηγική σταθεροποίησης και	ΠΙΘΑΝΟ — με βάση μηχανισμούς, με κλινικά τεκμηριωμένη αιτιολόγηση.

Κατηγορία φαρμάκων.	Ίδια Μηχανισμός Όπως	ΔFosB Σημασία.	Αποδεικτικά στοιχεία.
		όχι μια απλή συνέχιση της εθιστικής διαδικασίας.	
Βενζοδιαζεπίνες (χορηγούμενες με συνταγή, μακροχρόνια χρήση).	Ο ίδιος μηχανισμός GABA-A επισημάνθηκε ως χαμηλός έως μέτριος στην Ενότητα 2.	Η χρόνια χρήση προκαλεί πραγματική σωματική εξάρτηση και δυσκολία στη διακοπή, αλλά αυτό εξηγείται πιο συχνά από τη μείωση/αντοχή των υποδοχέων GABA-A παρά από τη σημαντική συσσώρευση του ΔFosB.	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ.
SSRIs / SNRIs	Δεν είναι ουσία της κατηγορίας 2 – αναστολή επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης.	Η μακροχρόνια θεραπεία με αντικαταθλιπτικά προκαλεί αύξηση του ΔFosB σε ζωικές μελέτες, αλλά στον ιππόκαμπο και τον πρόσθιο φλοιό, και όχι στον πυρήνα του ντοπαμίνης (nucleus accumbens), σε μια οδό που υποτίθεται ότι υποστηρίζει τη θεραπευτική νευροπλαστικότητα. Αυτό είναι πιθανότατα πιο κοντά στην "προστατευτική" οδό που προκαλείται από την άσκηση (Ενότητα 12) παρά στην οδό που σχετίζεται με τον εθισμό. Υπάρχει πραγματικό σύνδρομο διακοπής, αλλά μέσω μηχανισμών προσαρμογής των υποδοχέων που δεν σχετίζονται με το ΔFosB στον πυρήνα του ντοπαμίνης.	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ (εισαγωγή); ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (υπάρχει σύνδρομο διακοπής, διαφορετικός μηχανισμός).

Καμία από αυτές τις παραμέτρους δεν αποτελεί λόγο για να διακόψετε ένα απαραίτητο ψυχιατρικό φάρμακο, και δεν αποτελεί ιατρική συμβουλή να το κάνετε. Τα αντιψυχωτικά, τα διεγερτικά φάρμακα, η οπιοειδής αγωνιστική θεραπεία, οι βενζοδιαζεπίνες και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν όλους πραγματικούς, ανεξάρτητα τεκμηριωμένους κινδύνους διακοπής – ορισμένοι ιατρικά σοβαροί – που υπάρχουν ανεξάρτητα από το αν το ΔFosB είναι μέρος της εικόνας. Οποιαδήποτε αλλαγή στο σχήμα ψυχιατρικής φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να γίνεται μέσω του γιατρού που την παρακολουθεί, με τον ίδιο τρόπο που η απότομη διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ ή βενζοδιαζεπινών επισημαίνεται αλλού σε αυτόν τον οδηγό ως ιατρική απόφαση, και όχι ως θέμα θέλησης.

Συνεργικοί παράγοντες θρεπτικών συστατικών.

Κανένα από τα τρία θρεπτικά συστατικά που αναφέρονται παρακάτω δεν έχει μελετηθεί άμεσα σε σχέση με το ΔFosB. Κάθε ένα από αυτά έχει έναν σημαντικό, ανεξάρτητα τεκμηριωμένο ρόλο στο βιοχημικό περιβάλλον στο οποίο λειτουργεί αυτός ο οδηγός — στην ικανότητα σύνθεσης ντοπαμίνης/GABA και στην επάρκεια των συνπαραγόντων MTHFR/MAOA (Ενότητα 6, Επίπεδο 4) — χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι σταθεροποιεί το ΔFosB από μόνο του.

Θρεπτικό συστατικό.	Καθιερωμένος ρόλος.	Πιθανή σύνδεση με το ΔFosB.
P5P (Πυριδοξάλ-5'-φωσφορικός - ενεργή μορφή της	Απαραίτητος συν-παράγοντας για την AADC (μετατρέπει τη L-DOPA σε ντοπαμίνη και την 5-HTP σε σεροτονίνη)	Η αυξημένη ικανότητα σύνθεσης ντοπαμίνης θα μπορούσε ενδεχομένως να σημαίνει περισσότερα πρωτογενή

Θρεπτικό συστατικό.	Καθιερωμένος ρόλος.	Πιθανή σύνδεση με το ΔFosB.
βιταμίνης B6)	και για τη γλουταμινική δεκαρβοξυλάση (παράγει GABA). Η κατάσταση της βιταμίνης B6 είναι πραγματικός περιοριστικός παράγοντας για τη δυνατότητα σύνθεσης ντοπαμίνης και GABA.	σήματα που τροφοδοτούν την αλυσίδα D1/PKA/CREB, η οποία ξεκινά τη μεταγραφή του FOSB (Ενότητα 6, Επίπεδο 3) — μια εξαγωγή που βασίζεται σε πραγματική βιοχημεία, και όχι σε ένα μετρημένο αποτέλεσμα. [ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ, έμμεσο]
R5P (Ριβοφλαβίνη-5'-φωσφορικός - ενεργή βιταμίνη B2 / FMN)	Συνένζυμο για τις φλαβοπρωτεϊνικές ενζύμια, συμπεριλαμβανομένης της MTHFR (ειδικά σημαντικό για τους φορείς του γονιδίου C677T, της οποίας το ένζυμο είναι πιο ευαίσθητο στη θερμότητα και εξαρτάται περισσότερο από το FAD) και της MAOA.	Δύο βήματα μακριά από το ΔFosB — η κατάσταση της ριβοφλαβίνης επηρεάζει το πόσο καλά λειτουργούν τα γονίδια MTHFR και MAOA, και αυτά τα γονίδια έχουν ήδη μόνο υποθετική, έμμεση σχέση με το ΔFosB (Ενότητα 6, Επίπεδο 4). [ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ, έμμεσο]
Γλυκινικός ασβέστιο.	Παρέχει γλυκίνη (ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής και υποχρεωτικός συν-αγωνιστής του υποδοχέα NMDA). Η εισροή ασβεστίου μέσω των υποδοχέων NMDA και των καναλιών που εξαρτώνται από το δυναμικό ενεργοποιεί την CaMKII.	Η CaMKII είναι μια διαφορετική κινάση από την CK2, η οποία είναι αυτή που πραγματικά φωσφορυλιώνει τη Ser27 του ΔFosB (Ενότητα 1) και είναι συνεχώς ενεργή, αντί να ενεργοποιείται κυρίως από το ασβέστιο. Δεν υπάρχει αξιόπιστη μηχανιστική σύνδεση με τη σταθερότητα του ΔFosB. [ΔΕΝ ΑΠΟΔΕΙΧΘΗΚΕ].

Η πρακτική προσέγγιση: αυτά υποστηρίζουν τη γενική νευροχημική λειτουργία ανεξάρτητα από το σημείο στο οποίο βρίσκεται κάποιος στον χρονολογικό άξονα του ΔFosB, όπως περιγράφεται στην Ενότητα 3 – όχι επειδή έχει αποδειχθεί ότι μετακινούν αυτόν τον άξονα, αλλά επειδή τα συστήματα ντοπαμίνης, GABA και τα ενζυματικά συστήματα που εξαρτώνται από τη μεθυλίωση έχουν σημασία από μόνα τους, με ή χωρίς ιστορικό χρήσης ουσιών.

6. Γενετική και Απομάκρυνση — Τέσσερα Επίπεδα Αποδεικτικών Στοιχείων.

Η γενετική της απομάκρυνσης του ΔFosB χωρίζεται σε τέσσερις βαθμίδες, από την ισχυρότερη στην ασθενέστερη απόδειξη. Είναι σημαντικό σε ποια βαθμίδα ανήκει μια πληροφορία, επειδή η ισχυρότερη απόδειξη αφορά μεταλλάξεις που κανείς δεν φέρει φυσικά και για τις οποίες δεν υπάρχει εμπορική εξέταση – ενώ τα γονίδια που οι άνθρωποι μπορούν να εξετάσουν βρίσκονται πολύ πιο μακριά από τον μηχανισμό.

Επίπεδο 1 — Άμεσες, Προγραμματισμένες Μεταλλάξεις στο ίδιο το γονίδιο FOSB.

Αυτή είναι η ισχυρότερη απόδειξη σε ολόκληρο τον τομέα, και προέρχεται από τη μεταφορά γονιδίων μέσω ιομετρικών φορέων απευθείας στον πυρήνα του nucleus accumbens των τρωκτικών — και όχι από φυσιολογικές παραλλαγές στον άνθρωπο.

Παραλλαγή.	Τι κάνει.	Επίδραση στην απομάκρυνση.	Αποδεικτικά στοιχεία.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Μια μεταλλαγή σημείου που αντικαθιστά τη σερίνη με αλανίνη στη θέση 27 — η CK2 φυσικά δεν μπορεί να φωσφορυλιώσει μια αλανίνη.	Εμποδίζει εντελώς τη σταθεροποιητική φωσφορυλίωση. Σε μελέτες με ιογενείς φορείς που παραδίδουν αυτό το	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο, τεχνητό).

Παραλλαγή.	Τι κάνει.	Επίδραση στην απομάκρυνση.	Αποδεικτικά στοιχεία.
		μεταλλαγμένο γονίδιο στον πυρήνα του ντοπαμίνης, η απομάκρυνση του ΔFosB επιταχύνεται δραματικά και η μακροχρόνια συμπεριφορική ευαισθητοποίηση μειώνεται.	
FOSB Ser27Glu (S27E) — φωσφομιμετικό.	Αντικαθιστά τη σερίνη με γλουταμικό οξύ, το οποίο μιμείται το αρνητικό φορτίο που θα πρόσθετε μια ομάδα φωσφορικού - η πρωτεΐνη συμπεριφέρεται σαν να είναι μόνιμα φωσφορυλιωμένη.	Αναπαράγει τη σταθερή διαμόρφωση χωρίς να απαιτείται η CK2. Διατηρεί την παρατεταμένη σταθερότητα και τα διαρκή συμπεριφορικά αποτελέσματα.	ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΤΜΕΝΟ (ζώο, τεχνητό).
FOSB εξόνιο-4/ίντρον-4 παραλλαγές θέσεων σύνδεσης.	Διαταράξτε το μοτίβο σύνδεσης PCBP1/SMAD3 που κατευθύνει την εναλλακτική μεταγραφή.	Οι μεταβολές επαναφέρουν την παραγωγή της πρωτεΐνης FosB στην αρχική της μορφή, η οποία διατηρεί το τμήμα degron και είναι πρωτεΐνη πλήρους μήκους, η οποία απομακρύνεται γρήγορα. Η λιγότερο σταθερή παραλλαγή ΔFosB παράγεται σε μικρότερη ποσότητα.	ΠΙΘΑΝΟ (ζώο)

Επίπεδο 2 — Γονίδια που δρουν σε απομακρυσμένες θέσεις στο τροποποιητικό μηχανισμό.

Αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν τα ένζυμα και τις πρωτεΐνες του σύμπλεγμα σπλατσίρινγκ που δρουν στο ΔFosB. Οι φυσιολογικές παραλλαγές σε αυτά τα γονίδια στους ανθρώπους πιθανώς έχουν σημασία, αλλά δεν έχουν ελεγχθεί άμεσα σε σχέση με τα επίπεδα ΔFosB στους ανθρώπους — μόνο συμπερασματικά, με βάση τον μηχανισμό.

Γονίδιο.	Λειτουργία.	Επίδραση στην απομάκρυνση.	Αποδεικτικά στοιχεία.
CSNK2A1 / CSNK2B (καταλυτικές και ρυθμιστικές υπομονάδες CK2).	Κωδικοποιήστε την κινηάση που φωσφορυλιώνει το ΔFosB στη θέση Ser27.	Η μειωμένη δραστηριότητα της CK2 αφήνει το ΔFosB στην αφωσφορυλιωμένη του, πιο ευάλωτη κατάσταση — πιθανώς με ταχύτερη απομάκρυνση.	ΠΙΘΑΝΟ (ζώου, μηχανιστικού)
PCBP1 / SMAD3	Δημιουργήστε το πυρηνικό σύμπλεγμα που κατευθύνει το εναλλακτικό splicing γεγονός που παράγει το ΔFosB.	Οι μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια λειτουργίας μεταβάλλουν την παραγωγή των μεταγραφών, ωθώντας την προς την παραγωγή της πλήρους μορφής του FosB, μειώνοντας έτσι την ποσότητα του σταθερού ΔFosB που παράγεται.	ΠΙΘΑΝΟ (ζώου, μηχανιστικού)
ACVR1B (δέκτης ALK4)	Δέκτης που βρίσκεται πριν από το σύμπλεγμα διαχωρισμού SMAD3/PCBP1 και ενεργοποιείται ως αποτέλεσμα της σηματοδότησης της ντοπαμίνης D1.	Η μειωμένη σηματοδότηση μειώνει την αλλαγή στο splicing προς το ΔFosB – έναν προδρομικό μηχανισμό στον ίδιο μονοπάτι.	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ (ζώο, μηχανικό).

Επίπεδο 3 — Γονίδια του συστήματος νευροδιαβιβαστών ανώτερου επιπέδου.

Αυτά είναι πραγματικά ευρήματα γενετικών συσχετίσεων σε ανθρώπους — αλλά οι μελέτες που τα υποστήριξαν μέτρησαν τη σοβαρότητα της εξάρτησης, τον κίνδυνο υποτροπής ή τον τόνο των κατεχολαμινών, και όχι το ίδιο το ΔFosB. Η σύνδεση με το ΔFosB συγκεκριμένα είναι μια εύλογη εξαγωγή που βασίζεται σε πραγματικά δεδομένα, και όχι ένα άμεσο εύρημα. Διαβάστε τη στήλη "υποτιθέμενη σύνδεση" με τον κατάλληλο σκεπτικισμό:

Γονίδιο / Μεταλλαγή	Λειτουργία.	Δεσμευμένη σχέση με το ΔFosB.	Αποδεικτικά στοιχεία — Διαβάστε προσεκτικά.
DRD1 (υποδοχέας ντοπαμίνης D1) πολυμορφισμοί.	Η σηματοδότηση D1 ενεργοποιεί την πρωτογενή αλυσίδα μεταγραφής PKA/CREB, η οποία ξεκινά τη μεταγραφή του FOSB.	Οι παραλλαγές με υψηλότερη σηματοδότηση προτείνονται να αυξάνουν τη βασική μεταγραφική δραστηριότητα, παρέχοντας περισσότερο υπόστρωμα στη διαδρομή συσσώρευσης.	ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ - Πιθανή λογική που προηγείται, η οποία δεν μετράται άμεσα σε σχέση με τα επίπεδα της ΔFosB στους ανθρώπους.
CHRNB2 rs2072661	Μια παραλλαγή στην περιοχή 3' UTR ενός γονιδίου υπομονάδας νικοτινικού υποδοχέα, η οποία σχετίζεται σε ανθρώπινες μελέτες με τη σοβαρότητα της εξάρτησης από τη νικοτίνη και τον κίνδυνο υποτροπής.	Προτείνεται η ρύθμιση της χολινεργικής δραστηριότητας στην μεσολίμβικη απελευθέρωση ντοπαμίνης, με έμμεσο τρόπο, επηρεάζοντας τη σύνθεση του ΔFosB.	ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΟ — οι αναφερόμενες μελέτες σε ανθρώπους μέτρησαν τη σοβαρότητα της εξάρτησης και τον κίνδυνο υποτροπής, όχι το ίδιο το ΔFosB. Η σύνδεση με το ΔFosB είναι μια εξαγωγή συμπεράσματος, όχι μια μέτρηση.
DBH rs1541333	Μια παραλλαγή στην ενζυμο-β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, η οποία μετατρέπει τη ντοπαμίνη σε νορεπινεφρίνη.	Προτείνεται η μετατόπιση της ισορροπίας της ντοπαμίνης/νοραδρεναλίνης στα κυκλώματα επιβράβευσης, η οποία θα τροποποιήσει το κατώφλι για την επαγωγή του ΔFosB.	ΠΡΟΣΟΧΗ: Η υποκείμενη μελέτη μέτρησε τον τόνο κατεχολαμινών και το φαινότυπο εξάρτησης, όχι το ΔFosB άμεσα.

Επίπεδο 4 — Το τυπικό εμπορικό γονιδιακό πάνελ.

Αυτά είναι τα γονίδια που ένα πραγματικό τεστ DNA καταναλωτή (δεδομένα ωμών πληροφοριών τύπου 23andMe, ή το πάνελ που αναφέρεται αλλού στο εγχειρίδιο του Recovery Kernel) θα αναφέρει ρεαλιστικά. Καμία από αυτές τις γενετικές παραλλαγές δεν βρίσκεται κοντά στον μηχανισμό – απέχουν μία, και μερικές φορές δύο, γενετικές θέσεις από οτιδήποτε επηρεάζει άμεσα το ΔFosB.

Γονίδιο.	Τι κάνει στην πραγματικότητα.	ΔFosB απομάκρυνση.
COMT	Καταστρέφει τη ντοπαμίνη/νοραδρεναλίνη, κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό. Val/Val = γρήγορη απομάκρυνση· Met/Met = αργή απομάκρυνση.	Δεν υπάρχουν άμεσες πληροφορίες. Πιθανή έμμεση σύνδεση μέσω της αντίθεσης του σήματος της ντοπαμίνης. [ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Γονίδιο.	Τι κάνει στην πραγματικότητα.	ΔFosB απομάκρυνση.
		ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ]
MTHFR	Ρυθμίζει τον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος και την ικανότητα μεθυλίωσης σε όλο το σώμα.	Δεν έχει αποδειχθεί άμεση σχέση με την αποδόμηση του ΔFosB. [ΔΕΝ ΑΠΟΔΕΙΧΘΗΚΕ]
OPRM1 (A118G)	Αλλοιώνει την συγγένεια δέσμευσης στους υποδοχείς μ-οπιοειδών.	Άμεσα πριν από την ένταση που σχετίζεται με την έναρξη χρήσης οπιοειδών· δεν μετράται σε σχέση με την απομάκρυνση του ΔFosB. [ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ]
GABRA2	Υπομονάδα του υποδοχέα GABA-A, η οποία σχετίζεται με τον κίνδυνο εξάρτησης από το αλκοόλ.	Πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στην απορρύθμιση της ντοπαμινεργικής λειτουργίας που προκαλείται από την αλκοόλη. [ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ]
FAAH (C385A)	Διασπά την ανανδαμίδη. Το αλλέλιο A αυξάνει το βασικό επίπεδο ενδοκανναβινοειδών.	Πιθανός έμμεσος παράγοντας που συμβάλλει στην ευαισθησία στην ανταμοιβή που σχετίζεται με την κάνναβη. [ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟΝ]
MAOA	Διασπά τη ντοπαμίνη, τη σεροτονίνη και τη νορεπινεφρίνη.	Πιθανός έμμεσος παράγοντας μέσω της ταχύτητας απομάκρυνσης των μονοαμινών. [ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Γονίδιο μεταφορέα σεροτονίνης· συνδέεται με την αντιδραστικότητα στο στρες σε πολλές μελέτες.	Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνδέουν αυτό το γονίδιο με τις μεταβολές της ΔFosB. [ΔΕΝ ΑΠΟΔΕΙΧΘΗΚΕ]
ALDH2	Μεταβολίζει την ακεταλδεΰδη που προκύπτει από την αποδόμηση της αλκοόλης. Μια ανενεργός παραλλαγή προκαλεί ερυθρότητα.	Επηρεάζει το μοτίβο έκθεσης στην κατανάλωση αλκοόλ, όχι το ίδιο το ΔFosB. [ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, έμμεσα]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Ενζύματα του ήπατος που απομακρύνουν το αρχικό μόριο του φαρμάκου από την κυκλοφορία του αίματος.	Προσδιορίστε πόσο γρήγορα το φάρμακο αποβάλλεται από το σώμα, όχι πόσο γρήγορα η ΔFosB αποβάλλεται από τον εγκέφαλο. Μόνο έμμεση επίδραση στο μοτίβο έκθεσης. [ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΧΡΗΣΤΗ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, έμμεση].
HNMT	Μεταβολίζει την ισταμίνη.	Δεν υπάρχει αξιόπιστος μηχανισμός για την επίδραση στο ΔFosB ή στα κυκλώματα επιβράβευσης. [ΔΕΝ ΑΠΟΔΕΙΧΘΗΚΕ].

Δεν υπάρχει καμία εμπορική εξέταση σήμερα που να προβλέπει με ακρίβεια πόσες εβδομάδες θα χρειαστεί για να απομακρυνθεί η συγκεκριμένη ποσότητα ΔFosB από έναν συγκεκριμένο άνθρωπο — αυτό είναι αληθές. Όμως, αυτό είναι μια δήλωση για το τι υπάρχει στην αγορά, όχι ένα όριο για το τι είναι δυνατό. Ένα σύνθετο πρωτόκολλο που συνδυάζει την στοχευμένη επαναδιατύπωση του FOSB και των τροποποιητών Tier 2 (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), δεδομένα μεθυλίωσης σε ολόκληρωμα το γονιδίωμα και παρακολούθηση μακροχρόνιων βιοδεικτών κατά τη διάρκεια μιας παρακολουθούμενης περιόδου αποχής, θα μπορούσε, θεωρητικά, να φέρει μια ερευνητική ομάδα σημαντικά πιο κοντά σε μια εξατομικευμένη εκτίμηση απομάκρυνσης. Κανείς δεν έχει δημοσιεύσει ή εμπορικά επικυρώσει αυτό το σύνθετο σύστημα ακόμη — απαιτεί πολλά διαφορετικά συστήματα δοκιμών. Συνεργασία και ένας διαχρονικός σχεδιασμός, όχι ένα απλό κιτ. Αυτό είναι ένα ζήτημα πόρων και

επικύρωσης, όχι ένας νόμος της φύσης. Κάποιος με τον κατάλληλο εξοπλισμό, χρηματοδότηση και επιμονή θα μπορούσε να το δημιουργήσει.

7. Γενετικές και επιγενετικές εξετάσεις — Τι μπορείτε πραγματικά να κάνετε σήμερα.

Τυπική γενετική ανάλυση (πλάκες SNP).

Η γενετική ανάλυση ακατέργαστων δεδομένων καταναλωτών (όπως αυτή που βρίσκεται πίσω από τις αναφορές τύπου 23andMe ή το πάνελ που χρησιμοποιείται αλλού σε αυτό το εγχειρίδιο) διαβάζει ένα σταθερό σύνολο γνωστών μονονουκλεοτιδικών θέσεων σε ολόκληρωμα – συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων Tier 3 και Tier 4 στους παραπάνω πίνακες. Δεν αλληλουχίζει το γονίδιο FOSB σε αρκετό βάθος για να εντοπίσει σπάνιες ή νέες παραλλαγές, και δεν μπορεί να ανιχνεύσει τις τεχνητά δημιουργημένες μεταλλάξεις Tier 1, οι οποίες δεν εμφανίζονται φυσικά στους ανθρώπους. Είναι χρήσιμη για τα γονίδια που καλύπτει, αλλά δεν έχει σχεδιαστεί για να απαντήσει σε αυτήν την συγκεκριμένη ερώτηση.

Ολόκληρη αλληλουχία γονιδιώματος με μεθυλίωση (Whole-Genome Bisulfite Sequencing - WGBS).

[ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ] όπως εφαρμόζεται σε αυτή τη συγκεκριμένη ερώτηση.

Το WGBS είναι μια μέθοδος αλληλούχισης που απεικονίζει τη μεθυλίωση του DNA – ένα στρώμα επιγενετικής σήμανσης – σε ολόκληρωμα το γονιδίωμα, αντί απλώς να διαβάζει σταθερές γενετικές παραλλαγές. Οι εκδόσεις με μεγαλύτερο βάθος (που συνήθως πωλούνται ως "WGBS 30x", αναφερόμενες στη μέση κάλυψη αλληλούχισης 30 φορές) παρέχουν έναν πυκνότερο και πιο αξιόπιστο χάρτη μεθυλίωσης. Η Sequencing.com καταγράφει επί του παρόντος ένα προϊόν WGBS-30x ως έναν από τους πιο οικονομικούς τρόπους για να αποκτήσετε αυτό το είδος δεδομένων μεθυλίωσης σε ολόκληρο το γονιδίωμα ως καταναλωτής, αντί μέσω ενός ακαδημαϊκού εργαστηρίου.

Τα μοτίβα μεθυλίωσης αποτελούν τη βάση της έρευνας για το "επιγενετικό ρολόι" (εκτίμηση της βιολογικής ηλικίας από το DNA του αίματος), και η χρόνια έκθεση σε ουσίες συνδέεται με ανιχνεύσιμες μεταβολές στη μεθυλίωση σε μελέτες που βασίζονται σε δείγματα αίματος. Αυτό που δεν μπορεί να σας πει επί του παρόντος: δεν υπάρχει επικυρωμένος, δημοσιευμένος βιοδείκτης που να μετρά την ειδική για το ΔFosB κατάσταση του χρωματίνου - την αναδιαμόρφωση HDAC1/BRG1 που περιγράφεται στην Ενότητα 4 - από ένα δείγμα αίματος ή σάλιου. Αυτή η αναδιαμόρφωση συμβαίνει σε νευρώνες του πυθμένα του ακουμπέ, οι οποίοι δεν είναι προσβάσιμοι για έλεγχο σε ένα ζωντανό άτομο. Ένα αποτέλεσμα WGBS σήμερα σας δίνει πραγματικά, ενδιαφέροντα δεδομένα μεθυλίωσης σε ολόκληρωμα το γονιδίωμα. Αυτό, επί του παρόντος, δεν μεταφράζεται σε μια εξατομικευμένη αξιολόγηση της απομάκρυνσης της ΔFosB, ανεξάρτητα από το πόσο καλά είναι τα αρχικά δεδομένα.

Πρακτική προσέγγιση: Το WGBS αξίζει να διατηρηθεί ως ακατέργαστα δεδομένα για κάποιον που θέλει να δημιουργήσει μια μακροπρόθεσμη και εξελισσόμενη εικόνα της δικής του βιολογίας, και είναι πραγματικά ένας από τους φθηνότερους τρόπους για να το κάνει. Απλώς μην περιμένετε ότι η σημερινή αναφορά θα σας δώσει έναν αριθμό όπως "εβδομάδες μέχρι να καθαρίσει το ΔFosB". Αυτό το επίπεδο ερμηνείας δεν υπάρχει ακόμα, για κανέναν, ανεξάρτητα από την τιμή.

8. Χρήση πολλών ουσιών και η πιο δύσκολη επιστροφή στην κανονικότητα.

[ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΧΡΗΣΤΗ/ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ] με υποστηρικτικά δεδομένα μηχανισμού και κλινικών αποτελεσμάτων.

Άτομα που αναρρώνουν από τη χρήση πολλών ουσιών αναφέρουν συστηματικά την πιο αργή και δύσκολη επιστροφή στην κανονική κατάσταση σε σχέση με οποιονδήποτε άλλον στο πλαίσιο του Recovery Kernel, και υπάρχει ένας εύλογος μοριακός λόγος που συνάδει με έναν καλά τεκμηριωμένο κλινικό.

- Η συγκλίνουσα επαγωγή. Σχεδόν κάθε ουσία στον πίνακα της Ενότητας 2 προάγει τη συσσώρευση του ΔFosB μέσω της ίδιας τελικής κοινής οδού — της σηματοδότησης της ντοπαμίνης στον πυρήνα του νουκλεϊκού σωματιδίου — ακόμη και αν φτάνουν εκεί μέσω διαφορετικών υποδοχέων (μπλοκάδα του DAT, ενεργοποίηση των μ-οπιοειδών, ενίσχυση του GABA-A, κ.λπ.). Η χρήση αρκετών από αυτές ταυτόχρονα δεν δημιουργεί ξεχωριστές, παράλληλες δεξαμενές ΔFosB. Αντίθετα, ωθεί την ίδια συσσωρευόμενη δεξαμενή από πολλαπλές κατευθύνσεις ταυτόχρονα, πιθανώς αυξάνοντας τη συσσώρευση σε μεγαλύτερο βαθμό και ταχύτερα από ό,τι θα έκανε οποιαδήποτε μεμονωμένη ουσία.
- Στοιβαγμένη αναδιάταξη χρωματίνης. Διαφορετικές ουσίες δεν επηρεάζουν απαραίτητα τα ίδια γονίδια στη συνέχεια της διαδικασίας που προκαλείται από το ΔFosB. Τα διεγερτικά, τα οπιοειδή και το αλκοόλ έχουν το καθένα τα δικά του τεκμηριωμένα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία για τον εθισμό. Η πολυτοξικομανία πιθανότατα σημαίνει ένα ευρύτερο φάσμα αναδιάταξης χρωματίνης (Ενότητα 4) σε περισσότερα γονίδια και κυκλώματα, γεγονός που δημιουργεί ένα μεγαλύτερο "δομικό κενό" που πρέπει να ξεπεραστεί, και όχι απλώς μια μεγαλύτερη δόση της ίδιας "τρύπας".
- Έχει τεκμηριωθεί κλινική έκβαση. Ανεξάρτητα από τον μοριακό μηχανισμό, η πολυτοξικομανία συνδέεται σταθερά με χειρότερη διατήρηση της θεραπείας, υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και πιο σύνθετη ιατρικά κατάσταση κατά τη διάρκεια της αποτοξίνωσης σε σύγκριση με την τοξικομανία μιας μόνο ουσίας, όπως αναφέρεται στην κλινική βιβλιογραφία. Αυτό το τμήμα βασίζεται σε πιο στέρεες βάσεις από τον μηχανισμό που αφορά ειδικά το ΔFosB — είναι ένα καλά εδραιωμένο εύρημα σχετικά με τα αποτελέσματα, ανεξάρτητα από τη συγκεκριμένη μοριακή συμβολή που θα αποκαλυφθεί.

Κανένα από αυτά δεν σημαίνει ότι η ανάρρωση από τη χρήση πολλών ναρκωτικών είναι μια χαμένη υπόθεση — το πλαίσιο Recovery Kernel υπάρχει ειδικά για τις δύσκολες περιπτώσεις. Σημαίνει ότι οι χρονικές προθεσμίες που υπολογίζονται για μια συγκεκριμένη ουσία (συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρονται στην Ενότητα 3) θα πρέπει να θεωρούνται ως ένα ελάχιστο όριο, όχι ως ένα ανώτατο όριο, για κάποιον του οποίου η χρήση περιλαμβάνει περισσότερες από μία κατηγορίες ναρκωτικών.

Μελέτη περίπτωσης — Η τριάδα των ουσιών για το chemsex (μεθαμφεταμίνη, κατινόνες, GHB)

Η χρήση ναρκωτικών που σχετίζεται με το "chemsex" — πιο συχνά μεθαμφεταμίνη, μια κατηχόνη όπως η μεφεδρόνη ("cat") και η GHB/GBL, μερικές φορές σε συνδυασμό με MDMA ή κεταμίνη — περιγράφεται σταθερά από τους χρήστες και τις υπηρεσίες θεραπείας ως ιδιαίτερα δύσκολη για διακοπή. Η μοριακή εξήγηση σε αυτόν τον οδηγό εξηγεί ένα σημαντικό μέρος του γιατί, αν και όχι όλο.

Ναρκωτική ουσία.	ΔFosB Induction (από την ενότητα 2)	Ο ρόλος στην Τριάδα.
Μεθαμφεταμίνη.	Πολύ υψηλό.	Ο ισχυρότερος μοναδικός ντοπαμινεργικός παράγοντας στον συνδυασμό είναι η αναστροφή των DAT/NET, η οποία προκαλεί απελευθέρωση ντοπαμίνης, όχι απλώς αναστολή επαναπρόσληψης.
Mephedrone / καθινόνες ("cat")	Υψηλό.	Ο μικρός χρόνος ημιζωής απαιτεί συχνές επαναλαμβανόμενες δόσεις κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας, γεγονός που αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την έναρξη της χρήσης.
GHB / GBL	Χαμηλό–Μέτριο	Ένας μικρός παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση του ΔFosB από μόνος του — η σημασία του σε αυτόν τον συνδυασμό αφορά έναν ξεχωριστό άξονα φυσικής εξάρτησης (δείτε την προειδοποίηση παρακάτω), και όχι ένα κύκλωμα επιβράβευσης.

Μεμονωμένα, μόνο δύο από τα τρία φάρμακα είναι ισχυροί παράγοντες αύξησης της ΔFosB. Αυτό που κάνει τον συνδυασμό δυσανάλογα δύσκολο δεν είναι ότι κάθε συστατικό μεγιστοποιεί τον ίδιο μηχανισμό, αλλά ότι αρκετοί διακριτοί παράγοντες συσσώρευσης, όπως αναφέρθηκαν νωρίτερα σε αυτόν τον οδηγό, αλληλεπιδρούν ταυτόχρονα.

- Συγχωνευμένη ντοπαμινεργική επαγωγή (Ενότητα 8) — η μεθαμφεταμίνη και η μεφεδρόνη επηρεάζουν ταυτόχρονα, και όχι διαδοχικά, τις επικαλυπτόμενες ντοπαμινεργικές οδούς.

[ΕΓΓΡΑΦΕΝ] Η ίδια η σεξουαλική δραστηριότητα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που προκαλεί την αυξημένη έκφραση του ΔFosB, και όχι απλώς ένα πλαίσιο συμπεριφοράς. Μελέτες σε ζώα (Pitchers et al., 2010, από την ίδια ερευνητική ομάδα που ανέδειξε τον βασικό μηχανισμό του ΔFosB) έδειξαν ότι η ίδια η σεξουαλική εμπειρία προκαλεί τη συσσώρευση ΔFosB στον πυρήνα του εντέρου (nucleus accumbens), στον υποθάλαμο (VTA) και στον προμετωπιαίο φλοιό – και, σημαντικό είναι, ότι η σεξουαλική εμπειρία προετοιμάζει τα ζώα για την ανταμοιβή που προκαλείται από την αμφεταμίνη. Οι δύο ενισχυτές δεν απλώς συνυπάρχουν, αλλά υπάρχουν άμεσες ενδείξεις ότι ενισχύουν αμοιβαία την επίδραση της κάθε άλλης στην ίδια μοριακή οδό.

- Η δομή της συνεδρίας αφαιρεί έναν από τους προστατευτικούς παράγοντες που αυτή η οδηγία επαναλαμβάνει συνεχώς. Οι συνεδρίες chemsex συχνά διαρκούν πολλές ώρες έως και ημέρες, με επαναλαμβανόμενη λήψη δόσεων και ελάχιστο ύπνο - και το τμήμα 12 ήδη επισημαίνει ότι η διαταραχή του ύπνου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη διαδικασία αποβολής. Δομικά, αυτό πλησιάζει το χειρότερο δυνατό σενάριο, όπου οι παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται σε ολόκληρη αυτήν την οδηγία συσσωρεύονται ταυτόχρονα και επαναλαμβάνονται.

Το GHB/GBL ενέχει έναν ξεχωριστό και σοβαρό κίνδυνο που δεν σχετίζεται με το ΔFosB: η εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθεί μέσα σε εβδομάδες τακτικής χρήσης, και η αποχή προκαλεί τους ίδιους μηχανισμούς GABA όπως το αλκοόλ και τα βενζοδιαζεπίνες. Μπορεί να προκαλέσει σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και επιπλοκές αρκετά σοβαρές ώστε να απαιτούν εντατική φροντίδα. Η απότομη διακοπή της τακτικής χρήσης GHB/GBL χωρίς ιατρική παρακολούθηση είναι επικίνδυνη. Αυτή είναι η ίδια κατηγορία προειδοποίησης με την οποία ξεκινά ο οδηγός για το αλκοόλ – διαβάστε την με την ίδια σοβαρότητα.

Σχετικά με τα αποτελέσματα: η κλινική βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση μεθαμφεταμίνης που σχετίζεται με το chemsex καταδεικνύει ανεξάρτητα σημαντικά αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης, άγχους, PTSD και ψύχωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα οποία επιδεινώνονται με την αυξανόμενη σοβαρότητα της εξάρτησης. Επιπλέον, οι μελέτες θεραπείας με GHB/GBL επισημαίνουν συγκεκριμένα τη χρήση πολλών ουσιών και τη

μεγαλύτερη χρήση ως προγνωστικούς παράγοντες για τη φτωχή διατήρηση της θεραπείας. Αυτό είναι σύμφωνο με, αλλά δεν εξηγείται πλήρως από, τον μηχανισμό ΔFosB που περιγράφεται σε αυτόν τον οδηγό — μέρος αυτού αποτελείται από ανεξάρτητα τεκμηριωμένα ψυχιατρικά δεδομένα και δεδομένα αποτελεσμάτων θεραπείας.

10. "Διαλείμματα" από τα ναρκωτικά, "Επανατομήσεις" και γιατί η υποτροπή επιστρέφει πιο γρήγορα.

Αυτή είναι μια από τις πιο σημαντικές ενότητες σε αυτόν τον οδηγό, επειδή εξηγεί κάτι που σχεδόν όλοι όσοι βρίσκονται σε αποκατάσταση έχουν βιώσει και πολύ λίγοι έχουν κατανοήσει: μια σκόπιμη διακοπή – μια "διακοπή ανοχής", ένα "μήνα αποτοξίνωσης", μια προσπάθεια επαναφοράς – ακολουθούμενη από την επανέναρξη της χρήσης, και η εξάρτηση επιστρέφει στην πλήρη της ένταση σχεδόν αμέσως. Όχι σταδιακά, όπως την πρώτη φορά, αλλά γρήγορα, σαν να μην είχε περάσει κανένας χρόνος.

[ΠΙΘΑΝΟ] (βασίζεται στον καθιερωμένο μηχανισμό χρωματίνης της Ενότητας 4 και εφαρμόζεται στην επαναφορά - ένα καλά εδραιωμένο παράδειγμα στην έρευνα για την υποτροπή σε ζώα).

Εδώ είναι γιατί συμβαίνει αυτό, με απλά λόγια: μια διακοπή επιτρέπει στην πρωτεΐνη ΔFosB να αποδομηθεί – αυτό το μέρος της επαναφοράς είναι αληθινό και είναι το μέρος που περιγράφει το χρονοδιάγραμμα της Ενότητας 3. Όμως, η Ενότητα 4 περιγράφει κάτι που αφήνει πίσω η πρωτεΐνη καθώς αποδομείται: χρωματίνη που έχει αναδιαμορφωθεί σε συγκεκριμένα γονίδια (καταστέλλεται το c-fos μέσω του HDAC1, ανοίγει το CDK5/GluA2/ARC μέσω του BRG1) και φυσικά αυξημένη πυκνότητα των δενδριτικών ακανθώσεων στα νευρώνες του κυκλώματος που εμπλέκονται στην ανταμοιβή. Κανένα από αυτά δεν αντιστρέφεται με το ίδιο χρονοδιάγραμμα με την πρωτεΐνη. Το κύκλωμα δεν επιστρέφει στην αρχική του αρχιτεκτονική πριν από την εθιστική συμπεριφορά, απλώς επειδή αποδομείται η πρωτεΐνη ΔFosB. το ίδιο έχει ήδη επαναφερθεί – είναι ένα έτοιμο κύκλωμα σε μια προσωρινά ήσυχη κατάσταση.

Όταν η χρήση ναρκωτικών επανέρχεται, δεν προκαλεί την έκφραση του ΔFosB σε ένα "αγνό" νευρωνικό κύκλωμα όπως συνέβη την πρώτη φορά. Αντίθετα, επαναπροκαλεί την έκφραση του ΔFosB σε ένα κύκλωμα που ήδη διαθέτει την πυκνότητα των ακανθωτών, την έκφραση των υποδοχέων και την προσβασιμότητα του χρωματίνου, στοιχεία που είχαν δημιουργηθεί στο παρελθόν και δεν αποσυναρμολογήθηκαν πλήρως. Η δημιουργία ενός σταθερού, συσσωρευμένου αποθέματος ΔFosB σε ένα "προετοιμασμένο" κύκλωμα απαιτεί πιθανώς πολύ λιγότερη επαναλαμβανόμενη έκθεση από ό,τι απαιτήθηκε για την αρχική δημιουργία, επειδή το μεγαλύτερο μέρος της "κατασκευαστικής" εργασίας έχει ήδη ολοκληρωθεί. Αυτό συνάδει με το κλασικό παράδειγμα της "ναρκωτικής προετοιμασίας" στην έρευνα για την υποτροπή σε ζώα, όπου Μια μόνο επανέκθεση μετά από αποχή επαναφέρει τη συμπεριφορά αναζήτησης ναρκωτικών πολύ πιο γρήγορα από ό,τι χρειάστηκε για την αρχική απόκτηση της συμπεριφοράς – και είναι η πιο συνεκτική βιολογική εξήγηση για την κοινή παρατήρηση "Επέστρεψα αμέσως σε αυτό, στο ίδιο επίπεδο, και δεν μπορούσα να εξηγήσω γιατί επανήλθε τόσο γρήγορα".

Η πρακτική συνέπεια δεν είναι ότι οι διαλείμματα είναι άχρηστα — ο μειωμένος χρόνος έκθεσης εξακολουθεί να έχει σημασία, και οποιαδήποτε μείωση στη συνολική συσσωρευμένη ποσότητα του ΔFosB είναι μια πραγματική, φυσική βελτίωση. Η συνέπεια είναι ότι ένα διάλειμμα δεν πρέπει να προγραμματίζεται ή να θεωρείται ως επαναφορά στο μηδέν. Το κύκλωμα θυμάται σημαντικά περισσότερα από ό,τι θυμάται η πρωτεΐνη, και η επανέναρξη της χρήσης μετά από ένα διάλειμμα είναι βιολογικά πιο κοντά στο να συνεχίσετε μια ιστορία από το μέσο της, παρά στο να ξεκινήσετε μια νέα.

11. Κυτταρική γήρανση και νευροφλεγμονή.

[ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟ] (ζωικά μοντέλα· ένας νεότερος και λιγότερο εδραιωμένος τομέας σε σύγκριση με τα τμήματα 1-4)

Ο ρόλος του ΔFosB εκτείνεται πέρα από τα κυκλώματα της εθισμού, επηρεάζοντας τη γήρανση των κυττάρων και τη βιολογία του στρες. Ως μέρος του συγκροτήματος μεταγραφικού παράγοντα AP-1 (συνδέεται κυρίως με το JunD), συμμετέχει σε οδούς που σχετίζονται με τη κυτταρική γήρανση – μια κατάσταση στην οποία ένα κύτταρο σταματά να διαιρείται και αποκτά ένα διακριτό, συχνά φλεγμονώδη, λειτουργικό προφίλ.

- Στους μετα-μυτοτικούς νευρώνες, οι οποίοι δεν μπορούν να διαιρεθούν, το χρόνιο στρες ή η εξαιτοτοξικότητα μπορούν να ωθήσουν τα κύτταρα σε μια σχετική κατάσταση που ονομάζεται πρόωρη γήρανση που προκαλείται από στρες (SIPS). Η παρατεταμένη δραστηριότητα του ΔFosB, σε συνδυασμό με έναν σχετικό παράγοντα (EGR3), συνδέεται με αυξημένη έκφραση γονιδίων απόκρισης σε βλάβες του DNA (GADD45B/G) και p21 (CDKN1A), τα οποία σε αυτό το πλαίσιο μπορούν να επηρεάσουν την πλαστικότητα των συνάψεων και να μειώσουν τη νευρογένεση του ιπποκάμπου.
- Σε μη νευρωνικά κύτταρα – αστροκύτταρα και μικροglia – η παρατεταμένη δραστηριότητα του AP-1 συνδέεται με το Φαινόμενο Ιδιοσυγκρασίας που σχετίζεται με τη γήρανση (SASP): γηρασμένα γλοιακά κύτταρα που εκκρίνουν φλεγμονώδεις σηματοδοτικές μοριακές ενώσεις, οι οποίες μπορούν να διαδώσουν τη χαμηλού βαθμού νευροφλεγμονή σε γειτονικά κύτταρα. Η χρόνια αύξηση των στερεοειδών ορμονών (CRF, γλυκοκορτικοειδή) πιθανώς ενισχύει περαιτέρω αυτόν τον μηχανισμό.
- Η σχέση δεν είναι ομοιόμορφα επιβλαβής — το πλαίσιο και η περιοχή του εγκεφάλου έχουν σημασία. Στον υποθάλαμο, η αυξημένη έκφραση του ΔFosB συνδέεται με προστατευτικές μεταβολικές επιδράσεις σε ζωικά μοντέλα γήρανσης (καλύτερη ανοχή στη γλυκόζη, λιγότερη ηλικιακή αύξηση βάρους). Σε ορισμένες μελέτες μοντέλων επιληψίας και της νόσου Alzheimer, η συσσώρευση του ΔFosB στην ιππόκαμπο φαίνεται να περιορίζει την εξαιτοτοξική απώλεια κυττάρων, ακόμη και ενώ επηρεάζει ορισμένες λειτουργίες μνήμης — μια πραγματική ανταλλαγή και όχι απλώς μια αρνητική επίπτωση.

Αυτή η ενότητα περιλαμβάνεται για πληρότητα και επειδή είναι ένας ενεργός τομέας έρευνας σχετικά με την ίδια μόρια – όχι επειδή αλλάζει κάτι στα τμήματα σχετικά με τη χρονολογική σειρά της αποκατάστασης παραπάνω. Είναι ένα νεότερο και λιγότερο εδραιωμένο σώμα εργασίας σε σύγκριση με τον μηχανισμό της εξάρτησης στα τμήματα 1 και 4.

12. Τι πραγματικά βοηθά — Υποστηρίζεται από την ίδια βιβλιογραφία.

- Η παρατεταμένη αποχή είναι ο σημαντικότερος παράγοντας και το μόνο πράγμα που επιβραδύνει την αύξηση του συσσωρευμένου όγκου πιο γρήγορα από όσο αυτός μπορεί να αποδομηθεί.

[ΕΓΓΡΑΦΕΝ] Η εθελοντική άσκηση προκαλεί αύξηση του ΔFosB στον nucleus accumbens, μέσω μιας διαφορετικής οδού από αυτή που προκαλούν τα ναρκωτικά, μια οδός που σε ζωικά μοντέλα συνδέεται με την ανθεκτικότητα και τη μειωμένη επιθυμία για ναρκωτικά, αντί για την δυσπροσαρμοστική οδό. Το ίδιο πρωτεΐνιο, όταν προκαλείται με διαφορετικό τρόπο, μπορεί να λειτουργήσει ενάντια στη συνήθεια, αντί να την ενισχύσει.

- Ο ύπνος — η πρωτεασική απομάκρυνση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από επαρκή ύπνο. Η χρόνια στέρηση ύπνου είναι ένας πιθανός (αλλά μη αποδεδειγμένος) παράγοντας που εμποδίζει την ομαλοποίηση.

- Η μείωση του στρες — το χρόνιο στρες αυξάνει ανεξάρτητα τη συσσώρευση της ΔFosB μέσω του άξονα HPA, επιπλέον της συσσώρευσης που προκαλείται από ουσίες.
- Ο χρόνος, αντικειμενικά – η φάση διατήρησης που περιγράφεται στις Ενότητες 3 και 4 διαρκεί εβδομάδες έως μήνες, όχι ημέρες. Η προσδοκία ενός χρονοδιαγράμματος δύο εβδομάδων μπορεί να οδηγήσει σε έναν αποτρέψιμο παράγοντα υποτροπής όταν οι επιθυμίες επανεμφανίζονται αργότερα για καθαρά βιολογικούς λόγους – και, σύμφωνα με την Ενότητα 10, η επανέναρξη της χρήσης σε αυτό το σημείο ξεκινά με ένα "προετοιμασμένο" και όχι "αφιλτράριστο" νευρωνικό κύκλωμα.

Σημείωση:

Το ΔFosB εξηγεί, μηχανιστικά, γιατί μια συνήθεια μπορεί να συνεχίζει να επηρεάζει κάποιον πολύ καιρό μετά από τη στιγμή που οι λόγοι για να σταματήσει είναι απολύτως σαφείς — και γιατί μια διακοπή, όσο ειλικρινής και αν είναι, δεν είναι το ίδιο με μια επαναφορά. Δεν είναι η πλήρης εικόνα, δεν μπορεί να ελεγχθεί σήμερα σε ένα ζωντανό άτομο με την ακρίβεια που θα ήθελαν οι άνθρωποι, και καμία εξέταση που διατίθεται σήμερα δεν μπορεί να δώσει σε κάποιον μια προσωπική ημερομηνία "καθαρισμού". Χρησιμοποιήστε το όπως το υπόλοιπο πλαίσιο του Recovery Kernel σας ζητά να χρησιμοποιείτε κάθε μεμονωμένο κομμάτι βιολογίας — ως ένα ειλικρινές, εξελισσόμενο επίπεδο σε μια μεγαλύτερη εικόνα, και όχι ως απόφαση.

Συνοδευόμενη βιβλιογραφία σε αυτή τη σειρά: Πώς να ξεπεράσετε τον αλκοολισμό, Πώς να ξεπεράσετε την κοκαΐνη, Πώς να ξεπεράσετε την κρακ κοκαΐνη και το Πλήρες Εγχειρίδιο Πρωτοκόλλων (Τόμος III - Συμπεριφορικές Εθισμοί και Φαρμακολογικές Παγίδες και Τόμος I - Κρίσιμη Εισαγωγή και Βιολογική Βάση).